

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

PCT/JP2004/000023

07.1.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2003年 1月 8日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2003-001817  
[ST. 10/C]: [JP2003-001817]

出 願 人  
Applicant(s): 三菱ウェルファーマ株式会社

REC'D 27 FEB 2004

WIPO

PCT

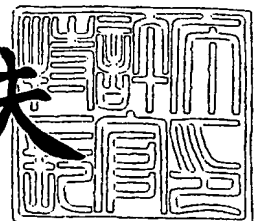
BEST AVAILABLE COPY

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 2月13日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号 出証特2004-3008888

【書類名】 特許願

【整理番号】 YK02017

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 31/645

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京本社内

    【氏名】 別所 智子

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京本社内

    【氏名】 高科 謙

【特許出願人】

    【識別番号】 000006725

    【氏名又は名称】 三菱ウェルファーマ株式会社

【代理人】

    【識別番号】 100082511

    【氏名又は名称】 高柳 昌生

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 013114

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 図面 1

    【物件名】 要約書 1

    【包括委任状番号】 0114651

【プルーフの要否】 要

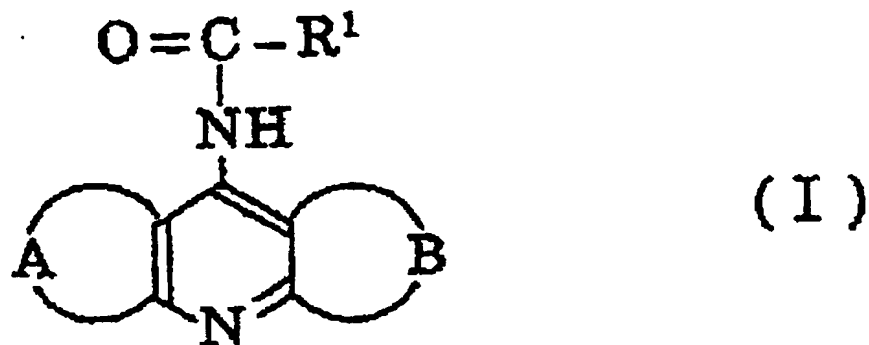
【書類名】 明細書

【発明の名称】 統合失調症治療剤

【特許請求の範囲】

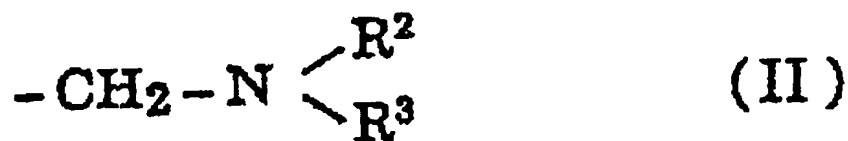
【請求項 1】 一般式 (I)

【化 1】



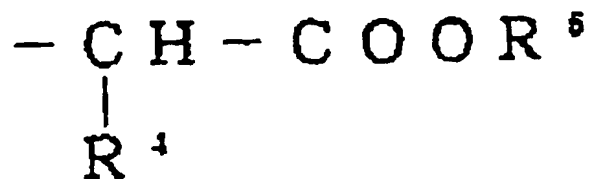
[式中、R<sup>1</sup>はC<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基または式 (II)]

【化 2】



[式 (II) 中、R<sup>2</sup>は、水素原子またはアセチル基を表わし、R<sup>3</sup>はC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基、シクロアルキル基または

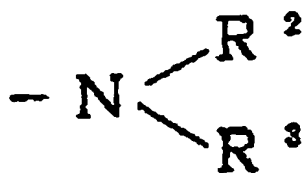
【化3】



( $\text{R}^4$ および $\text{R}^5$ はそれぞれ独立して水素原子または $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基を表わす。)  
。)を表わす。

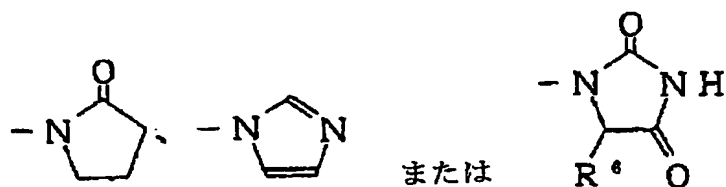
また、式 (I I) の

【化4】



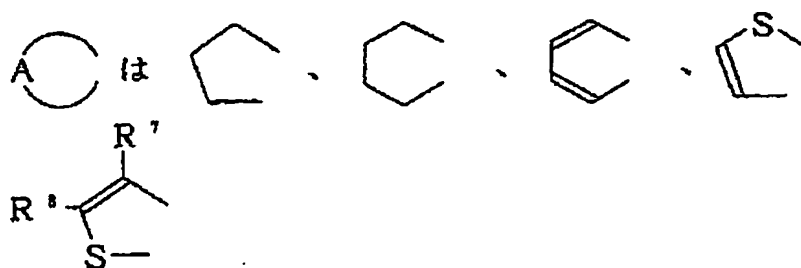
において、 $\text{R}^2$ と $\text{R}^3$ は互いに連結して

【化5】



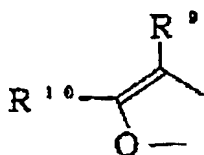
( $\text{R}^6$ は水素原子または $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基を表わす。)  
。)を形成してもよい。  
。)を表わす。

## 【化6】



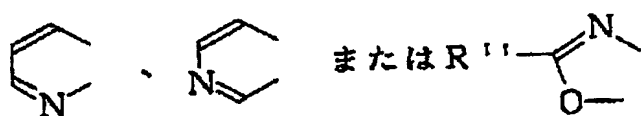
( $R^7$ および $R^8$ は、それぞれ独立して水素原子または $C_1 \sim C_4$ アルキル基を表わす。)、

## 【化7】



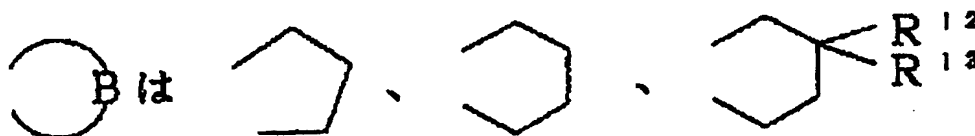
( $R^9$ および $R^{10}$ は、それぞれ独立して水素原子または $C_1 \sim C_4$ アルキル基を表わす。)、

## 【化8】



( $R^{11}$ は水素原子または $C_1 \sim C_4$ アルキル基を表わす。)を表わし、

## 【化9】



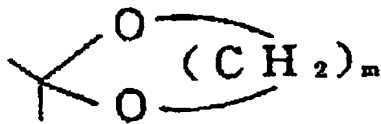
{R<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>は、互いに独立してC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル基を表わすか、互いに連結して

【化10】



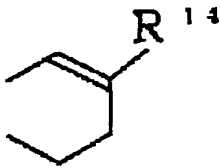
(nは、2~6の整数を表わす。) または

【化11】



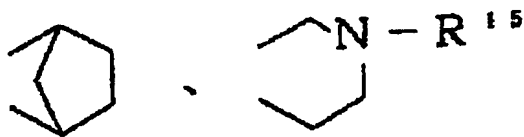
(mは、2または3の整数を表わす。) を形成してもよい。}、

【化12】



(R<sup>14</sup>は水素原子またはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル基を表わす。)、

【化13】

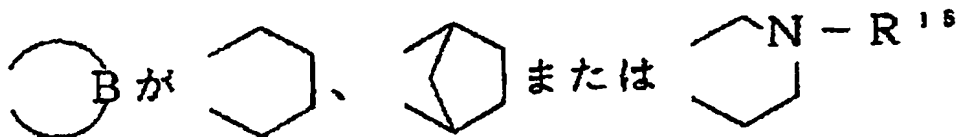


( $R^{15}$ は水素原子またはアラルキル基を表わす。) または  
【化14】



を表わす。但し、

【化15】



を表わすとき、

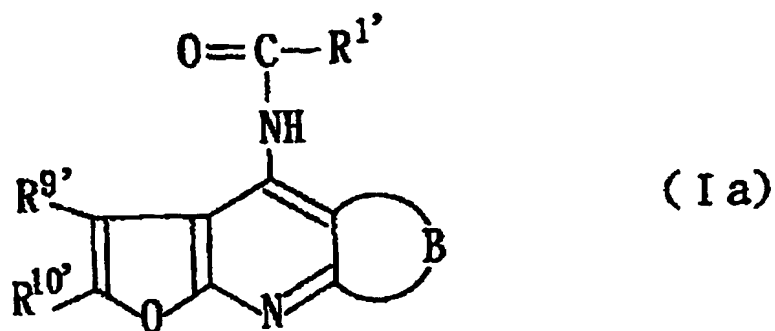
【化16】



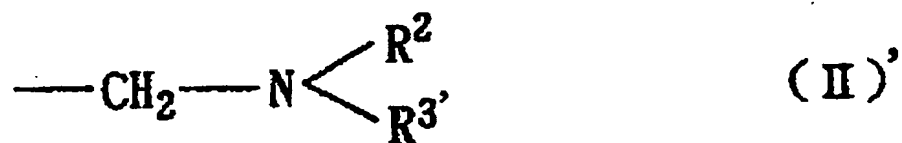
を表わさず、 $R^7$ は水素原子を表わさない。] で表わされる化合物、その光学対  
掌体、その酸付加塩またはそれらの水和物もしくは溶媒和物を有効成分として含  
有する、統合失調症治療剤。

【請求項2】 一般式 (I) で表される化合物が、一般式 (I a)

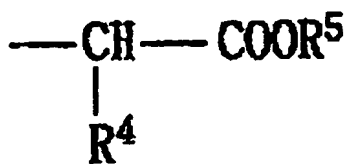
【化17】

〔式中、 $R^{1'}$ は $C_2 \sim C_6$ アルキル基または式(II)〕

【化18】

〔式(II)'中、 $R^2$ は水素原子またはアセチル基を表わし、 $R^{3'}$ は $C_1 \sim C_6$ アルキル基または

【化19】

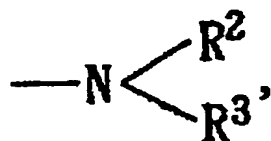


( $R^4$ および $R^5$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表わす。)

また、式(II)'の

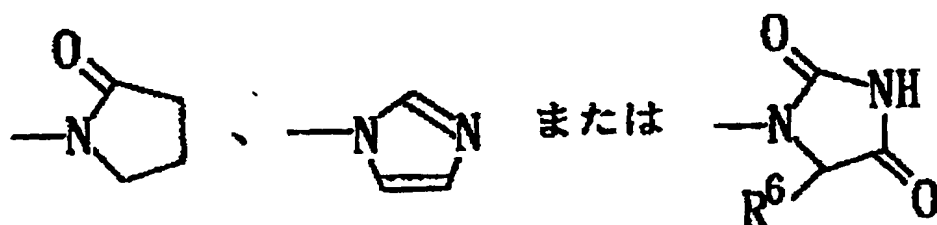


【化 20】



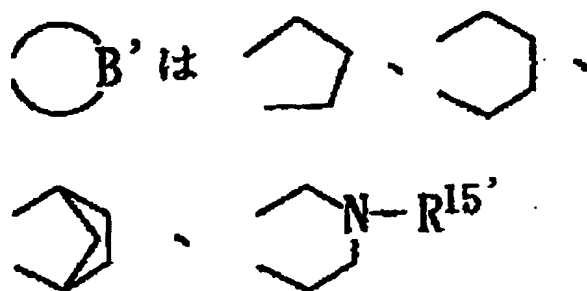
において、 $R^2$ と $R^{3'}$ は互いに連結して

【化 21】



( $R^6$ は水素原子または $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表わす。)を形成してもよい。 $R^9$ および $R^{10'}$ はそれぞれ独立して $C_1 \sim C_4$ アルキル基を表わす。

【化 22】



( $R^{15'}$ はアラルキル基を表わす。)または

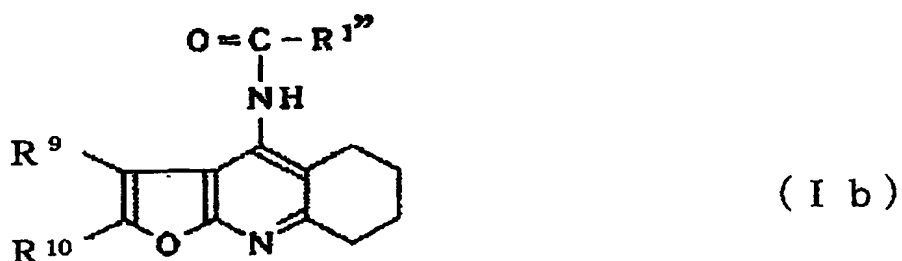
【化 2 3】



を表わす。】で表わされる化合物である、請求項 1 記載の統合失調治療剤。

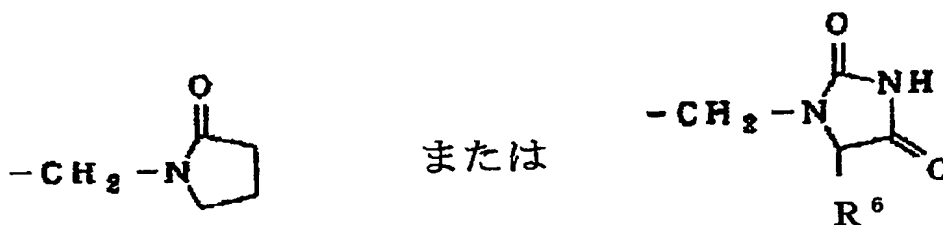
【請求項 3】 一般式 (I) で表される化合物が、一般式 (I b)

【化 2 4】



[式中、R<sup>1''</sup>はC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基、

【化 2 5】



(R<sup>6</sup>は水素原子またはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基を表す。)を表わし、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>はそれぞれ独立して水素原子またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基を表わす。】で表わされる 4-アシルアミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフロ [2, 3-b] キノリン誘導体である、請求項 1 記載の統合失調治療剤。

【請求項 4】 一般式 (I) で表される化合物が、2-(2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(2, 3-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフロ [2, 3-b] キノリン-4-イル) アセトアミドである、請求項 1 記載の統

合失調治療剤。

【請求項 5】 統合失調症の症状が、陰性症状や認知障害であることを特徴とする請求項 1～4 のいずれかに記載の統合失調症治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、4-アシルアミノテトラヒドロフロ [2, 3-b] キノリン誘導体、その光学対掌体、その酸付加塩またはそれらの水和物若しくは溶媒和物を有効成分として含む統合失調症治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

統合失調症は一般人口の 1 % 弱に発症する精神障害疾患であり、その症状は、精神運動興奮、幻覚、妄想などの陽性症状と、自発性減退、感情鈍麻、疎通性障害などの陰性症状や認知障害に分類される。これまでの、統合失調症の治療薬は、陽性症状をその標的症状として開発されてきた。しかし、統合失調症の慢性化、社会復帰の困難性は、陰性症状や認知障害が深く関与しており（非特許文献 1 参照）、このような症状の改善作用を持つ薬剤が強く望まれている。従って、陽性症状だけでなく、陰性症状や認知障害を改善することは、統合失調症に対する有用な治療法になると考えられる。ここ数年間に、陽性症状だけでなく、陰性症状や認知障害にも改善作用を示すような薬剤が開発されてきている（非特許文献 2 参照）が、未だその数は少なく効果も十分ではない。

【0003】

一方、Phencyclidine (PCP) は解離性麻酔薬として開発されたが、麻酔からの回復期に統合失調症様症状を引き起こすため、臨床での使用が断念された薬剤である（非特許文献 3 参照）。PCP は、陽性症状のみならず、陰性症状や認知障害を発現させることが知られている（非特許文献 4；非特許文献 5 参照）。そこで、統合失調症における陽性症状のみならず、陰性症状や認知障害に対する治療薬の探索に、PCP を動物に投与して惹起した行動変化に対する作用を検討する方法

が統合失調症モデルとして用いられている。

【0004】

ところで、4-アシルアミノテトラヒドロフロ [2, 3-b] キノリン誘導体は、低下した高親和性コリン取り込み能を改善し、コリナージック神経を賦活し、アルツハイマー病等の記憶障害を改善する薬剤として知られている（特許文献1参照）が、精神障害疾患のうち、統合失調症モデルに対して効果を有することは知られていなかった。なお、アセチルコリンの分解を阻害するという異なったメカニズムでコリナージック神経を賦活し、アルツハイマー病等の記憶障害を改善する薬剤として知られている Donepezil が、統合失調症における認知障害を改善したとの報告があるが（非特許文献6）、その効果については、未だ明確ではない。

【特許文献1】

特開平3-218361号公報

【非特許文献1】

臨床精神薬理 5:1249-1256, 2002

【非特許文献2】

臨床精神薬理 5:167-176, 2002

【非特許文献3】

NIDA Res Monogr 64: 148-162, 1986

【非特許文献4】

Am J Psychiatry 148: 1301-1308, 1991

【非特許文献5】

Semin Nucl Med 22:254-267, 1992

【非特許文献6】

Schizophrenia Research 59:29-33, 2002

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、統合失調症、特に好ましくはその陰性症状や認知障害を改善するために有用な医薬を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、統合失調症に対する有用な薬剤を開発すべく鋭意検討を重ねた結果、4-アシルアミノテトラヒドロフロ[2, 3-b]キノリン誘導体が統合失調症モデルに効果を示すことを初めて見出し、本発明を完成するに至った。

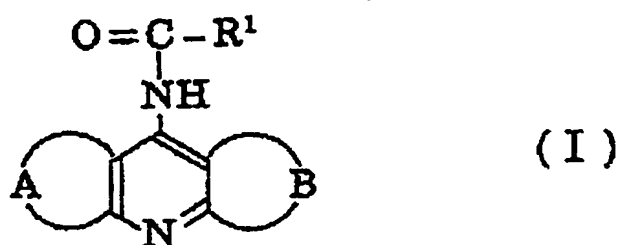
【0007】

即ち本発明は下記の通りである。

[1] 一般式 (I)

【0008】

【化26】

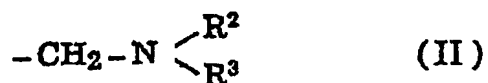


【0009】

[式中、R<sup>1</sup>はC<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基または式 (II)]

【0010】

【化27】

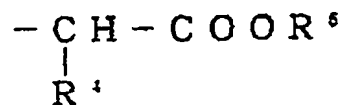


【0011】

[式 (II) 中、R<sup>2</sup>は、水素原子またはアセチル基を表わし、R<sup>3</sup>はC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基、シクロアルキル基または

【0012】

【化28】



【0013】

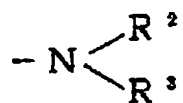
( $\text{R}^4$ および $\text{R}^5$ はそれぞれ独立して水素原子または $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基を表わす。 ) を表わす。

【0014】

また、式 (II) の

【0015】

【化29】

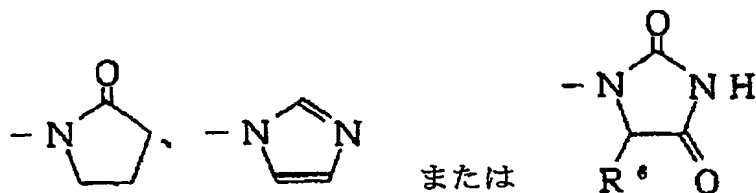


【0016】

において、 $\text{R}^2$ と $\text{R}^3$ は互いに連結して

【0017】

【化30】

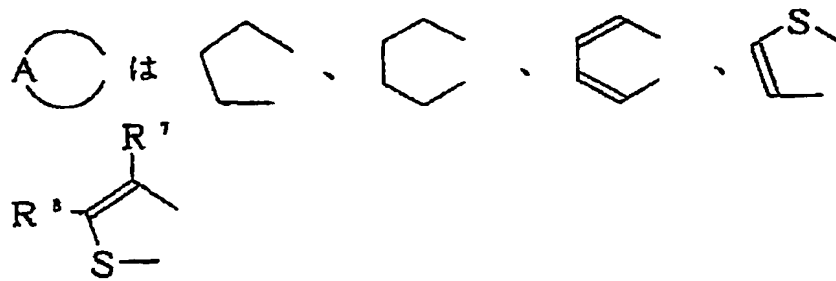


【0018】

( $\text{R}^6$ は水素原子または $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基を表わす。 ) を形成してもよい。 }  
を表わす。

【0019】

【化 3 1】

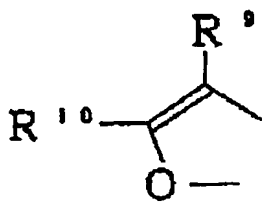


【0020】

( $R^7$ および $R^8$ は、それぞれ独立して水素原子または $C_1 \sim C_4$ アルキル基を表わす。)、

【0021】

【化 3 2】

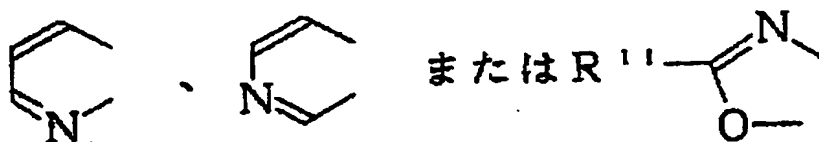


【0022】

( $R^9$ および $R^{10}$ は、それぞれ独立して水素原子または $C_1 \sim C_4$ アルキル基を表わす。)、

【0023】

【化 3 3】

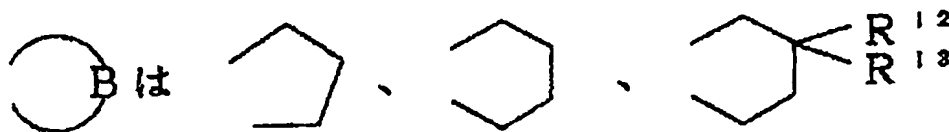


【0024】

(R<sup>11</sup>は水素原子またはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル基を表わす。)を表わし、

【0025】

【化34】



【0026】

{R<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>は、互いに独立してC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル基を表わすか、互いに連結して

【0027】

【化35】

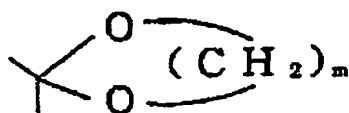


【0028】

(nは、2~6の整数を表わす。)または

【0029】

【化36】



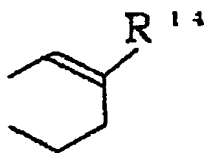
【0030】

(mは、2または3の整数を表わす。)を形成してもよい。|、

【0031】



【化37】

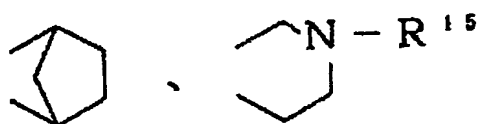


【0032】

(R<sup>14</sup>は水素原子またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基を表わす。)、

【0033】

【化38】



【0034】

(R<sup>15</sup>は水素原子またはアラルキル基を表わす。) または

【0035】

【化39】

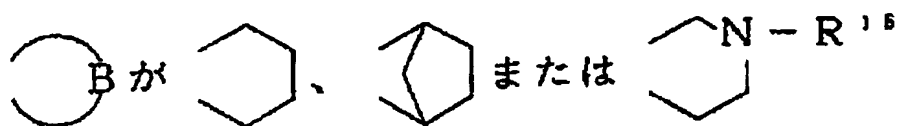


【0036】

を表わす。但し、

【0037】

【化 40】



【0038】

を表わすとき、

【0039】

【化 41】



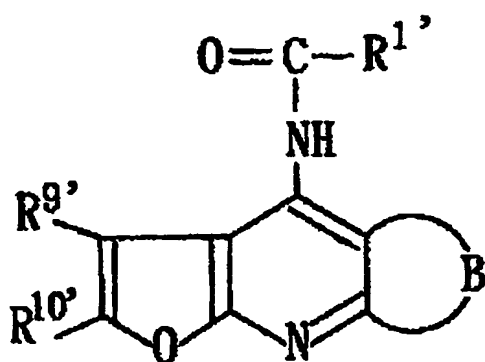
【0040】

を表わさず、R<sup>7</sup>は水素原子を表わさない。] で表わされる化合物、その光学対掌体、その酸付加塩またはそれらの水和物もしくは溶媒和物を有効成分として含有する、統合失調症治療剤。

[2] 一般式 (I) で表される化合物が、一般式 (I a)

【0041】

【化 42】



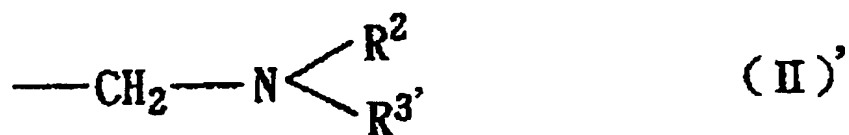
(I a)

【0042】

〔式中、 $R^{1'}$ は $C_2 \sim C_6$ アルキル基または式 (I I) ' ,

【0043】

【化43】

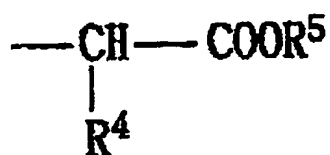


【0044】

〔式 (I I) ' 中、 $R^2$ は水素原子またはアセチル基を表わし、 $R^{3'}$ は $C_1 \sim C_6$ アルキル基または

【0045】

【化44】



【0046】

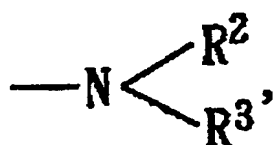
( $R^4$ および $R^5$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表わす。 ) を表わす。

【0047】

また、式 (I I) ' の

【0048】

【化 4 5】

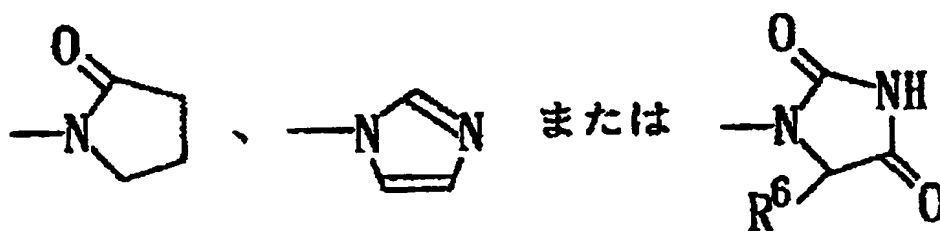


【0049】

において、 $R^2$ と $R^{3'}$ は互いに連結して

【0050】

【化 4 6】

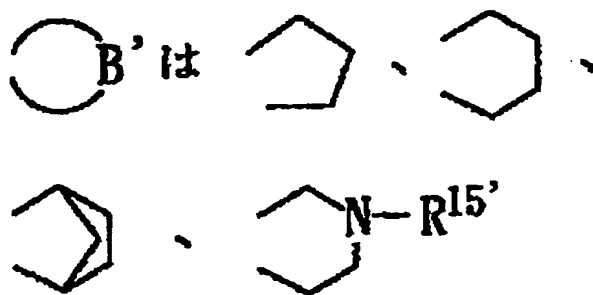


【0051】

( $R^6$ は水素原子または $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表わす。)を形成してもよい。}|  
を表わす。 $R^{9'}$ および $R^{10'}$ はそれぞれ独立して $C_1 \sim C_4$ アルキル基を表わす。

【0052】

【化 4 7】



【0053】

(R<sup>15'</sup> はアラルキル基を表わす。) または

【0054】

【化48】



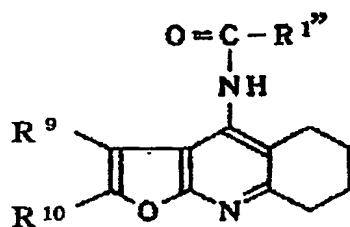
【0055】

を表わす。] で表わされる化合物である、上記 [1] 記載の薬剤。

[3] 一般式 (I) で表される化合物が、一般式 (I b)

【0056】

【化49】



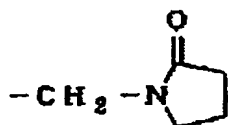
(I b)

【0057】

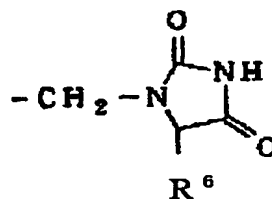
[式中、R<sup>1''</sup> は C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基、

【0058】

【化50】



または



【0059】

(R<sup>6</sup> は水素原子または C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基を表す。) を表し、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は

それぞれ独立して水素原子または $C_1\sim C_4$ アルキル基を表す。] で表される 4-アシルアミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフロ[2, 3-b]キノリン誘導体である、上記[1]記載の薬剤。

[4] 一般式(I)で表される化合物が、2-(2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(2, 3-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフロ[2, 3-b]キノリン-4-イル)アセトアミドである、上記[1]記載の薬剤。

[5] 統合失調症の症状が、陰性症状や認知障害であることを特徴とする上記[1]～[4]のいずれかに記載の統合失調症治療剤。

#### 【0060】

本発明の好ましい態様によれば、統合失調症、特に好ましくは陰性症状や認知障害の治療剤である。

#### 【0061】

##### 【発明の実施の形態】

本発明による統合失調症の治療剤は、本明細書に定義する式(I)で示されるピラズロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を含む。

#### 【0062】

本発明で使用される $R^1$ 、 $R^{1'}$ および $R^{1''}$ における $C_2\sim C_6$ アルキル基としては、好ましくはエチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基等の $C_2\sim C_4$ のアルキル基が挙げられる。

#### 【0063】

$R^3$ および $R^{3'}$ における $C_1\sim C_6$ アルキル基としては、好ましくはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基等の $C_1\sim C_4$ のアルキル基が挙げられる。 $R^3$ におけるシクロアルキル基としては、好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等の $C_3\sim C_6$ のシクロアルキル基が挙げられる。

#### 【0064】

$R^4\sim R^6$ における $C_1\sim C_6$ アルキル基としては、好ましくはメチル基、エチル

基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基等のC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルキル基が挙げられる。

【0065】

R<sup>7</sup>~R<sup>14</sup>、R<sup>9'</sup>、R<sup>10'</sup>におけるC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル基としては、好ましくはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基等のC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルキル基が挙げられる。

【0066】

R<sup>15</sup>、R<sup>15'</sup>におけるアラルキル基としては、ベンジル基、フェネチル基等のC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルキル基で置換されたフェニル基が挙げられる。

【0067】

本発明において一般式 (I) で表される化合物 (一般式 (I a) および一般式 (I b) で表される化合物を包含する、以下これらの化合物を総称して便宜上式 (I) 化合物ともいう) の酸付加塩での酸としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸等の無機酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、安息香酸、メタンスルホン酸、カンファースルホン酸等の有機酸が挙げられる。投与される酸付加塩は薬剤として許容されうるものである。

【0068】

上記式 (I) 化合物および酸付加塩は、水和物または溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物および溶媒和物も本発明の有効成分である化合物に含まれる。さらに上記式 (I) 化合物は光学対掌体を有する場合があります、それらもまた本発明の有効成分である化合物に包含される。本発明の薬剤、医薬に有効成分として含められる式 (I) 等の化合物の製法は、特に限定されないが、例えば特開平3-218361号公報 (特許2546919号公報) に記載の方法に従い、また当分野で公知の手法を適宜用いて容易に合成することができる。

【0069】

上記一般式 (I) 化合物、特に一般式 (I a) 化合物、特に好ましくは一般式 (I b) 化合物の4-アシルアミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフロ [2, 3-b] キノリン誘導体等は後述の実施例に示すように、統合失調症の認知障害

等の行動変化のモデルであるラットPhencyclidine( PCP )誘発受動性回避反応障害に対する作用において、受動性回避反応の障害を改善する作用を示した。これにより、統合失調症の認知障害等の行動変化が改善され、統合失調症を治療することが可能となる。かかる作用を有する上記一般式 ( I b ) の 4-アシルアミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフロ [ 2, 3-b ] キノリン誘導体等は、統合失調症に対する治療薬として用いることができる。

#### 【0070】

本発明の医薬の投与量は特に限定されないが、通常は、有効成分である式 ( I ) で示される化合物の重量として一般に経口投与の場合には一日あたり 1 ~ 2000 mg/kg体重、好ましくは一日あたり 1 ~ 500 mg/kg体重、であり、非経口投与の場合には一日あたり 0.1 ~ 100 mg/kg体重、好ましくは 0.1 ~ 50 mg/kg体重である。上記投与量は 1 日 1 回又は 2 ~ 3 回に分けて投与するのが好ましく、年齢、病態、症状により適宜増減してもよい。

#### 【0071】

本発明の医薬としては、上記式 ( I ) で表される化合物若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物をそのまま投与してもよいが、一般的には、有効成分である上記の物質と薬理学的及び製剤学的に許容される添加物を含む医薬組成物を調製して投与することが好ましい。

#### 【0072】

薬理学的及び製剤学的に許容しうる添加物としては、例えば、賦形剤、崩壊剤ないし崩壊補助剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤、色素、希釈剤、基剤、溶解剤ないし溶解補助剤、等張化剤、pH調節剤、安定化剤、噴射剤、及び粘着剤等を用いることができる。

#### 【0073】

経口投与に適する医薬組成物には、添加物として、例えば、ブドウ糖、乳糖、D-マンニトール、デンプン、又は結晶セルロース等の賦形剤；カルボキシメチルセルロース、デンプン、又はカルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤又は崩壊補助剤；ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、又はゼラチン等の結合剤；ステアリン酸マ



グネシウム又はタルク等の滑沢剤；ヒドロキシプロピルメチルセルロース、白糖、ポリエチレングリコール又は酸化チタン等のコーティング剤；ワセリン、流動パラフィン、ポリエチレングリコール、ゼラチン、カオリン、グリセリン、精製水、又はハードファット等の基剤を用いることができる。

#### 【0074】

注射あるいは点滴用に適する医薬組成物には、注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール等の水性あるいは用時溶解型注射剤を構成しうる溶解剤又は溶解補助剤；ブドウ糖、塩化ナトリウム、D-マンニトール、グリセリン等の等張化剤；無機酸、有機酸、無機塩基又は有機塩基等のpH調節剤等の添加物を用いることができる。

#### 【0075】

本発明の医薬の形態は特に限定されず、当業者に利用可能な種々の形態をとることができる。経口投与に適する医薬として、例えば、固体の製剤用添加物を用いて錠剤、散剤、顆粒剤、硬ゼラチンカプセル剤、坐剤、又はトローチ剤などを調製することができ、液状の製剤用添加物を用いてシロップ剤、乳剤、軟ゼラチンカプセル剤などを調製することができる。また、非経口投与に適する医薬として、注射剤、点滴剤、吸入剤、坐剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤などを調製することができる。

#### 【0076】

本発明の医薬は、統合失調症治療に有効である。すなわち、本発明の医薬は、統合失調症を正常な状態に回復させる治療剤としての作用を有している。

#### 【0077】

本明細書において、「統合失調症」は最も広義に解釈される。即ち、本発明で言う「統合失調症」は、主な精神病性症候群(major psychotic syndromes)である(1)統合失調症様障害(schizophreniform)、(2)統合失調感情障害(schizophreniform disorder)、(3)妄想性障害(delusional disorder)、並びに(4)短期精神病性障害(brief psychotic disorder)などの全てを包含する。

#### 【0078】

本発明の医薬の投与経路は特に限定されず、経口的又は非経口的に投与するこ

とができる。

#### 【0079】

##### 【実施例】

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明は下記の実施例により限定されるものではない。

実施例1：ラットPhencyclidine ( PCP )誘発受動性回避反応障害に対する作用  
実験には8週齢のWistar系雄性ラットを1群20例で用いた。

ラットに0.5%Tween 80溶液に懸濁した2- (2-オキシピロリジン-1-イル) -N- (2, 3-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフロ [2, 3-b] キノリン-4-イル) アセトアミド (以下、化合物A) を体重当たり、1, 3, 10 mg/kg 経口投与した。Control群、Vehicle群には、相当量の0.5%Tween 80溶液を経口投与した。経口投与の30分後に生理食塩水に溶解したPCPを体重あたり2 mg/kg腹腔内投与した。Control群には、相当量の生理食塩水を腹腔内投与した。PCPまたは生理食塩水の投与30分後に、受動性回避反応の獲得試行を行わせた。獲得試行では明室 (50cm × 50cm × 50cm) にラットを置き、ラットが暗室 (20cm × 14cm × 20cm) に移動したら、明室と暗室を区切るギロチンドアを締め、暗室の床のグリッドからfootshockを5秒間負荷した。

テスト試行では、獲得試行の24時間後に再びラットを明室に置き、暗室に移動するまでの潜時を最大300秒まで測定した。300秒以内に暗室に移動しなかった場合、潜時は300秒とした。

結果を図1に示す。Vehicle群においては、Control群に対して、PCP投与によりテスト時の潜時が有意に短縮し、受動性回避反応の障害が見られた。化合物Aは、10 mg/kgで有意に、PCP投与により短縮した潜時を延長し、受動性回避反応の障害を改善する作用を示した。

#### 【0080】

##### 【発明の効果】

本発明の医薬は、統合失調症治療のために有用である。特に本発明の医薬は、その陰性症状や認知障害も含む統合失調症モデルであるPCPによる受動性回避反応の障害を改善する効果を示すため、その陰性症状や認知障害においても、臨

床上有用である。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

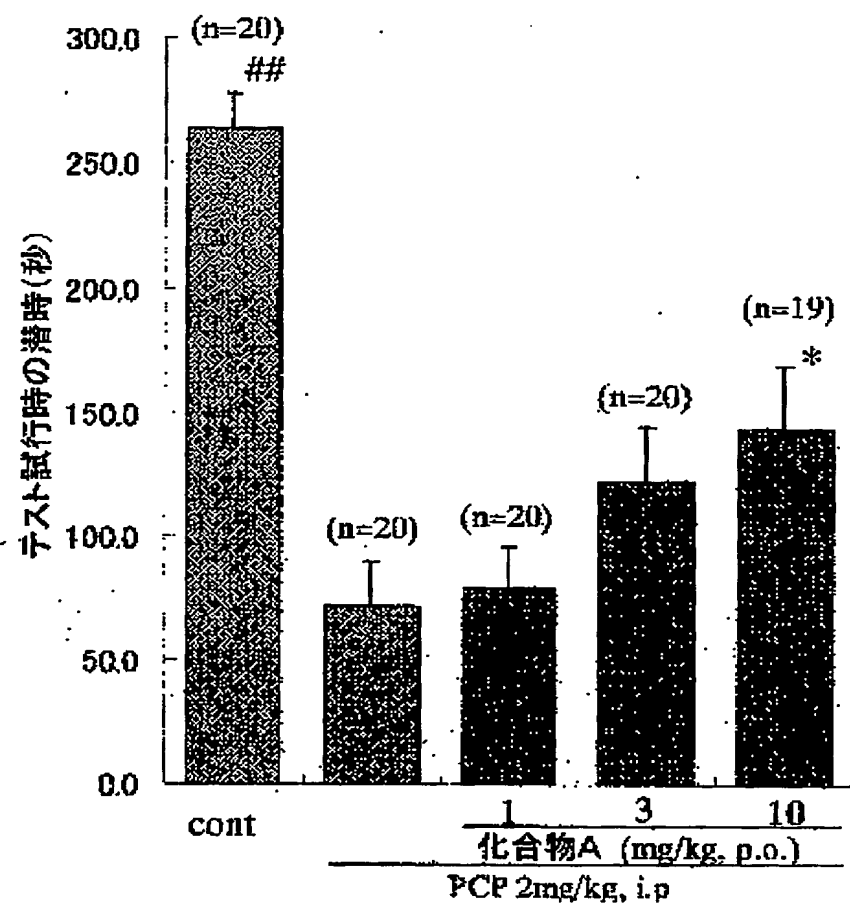
図1は化合物 A の Phencyclidine ( PCP ) 誘発受動性回避反応障害に対する作用を示した図面であり、横軸は薬物投与群 ( 1, 3, 10 mg/kg 投与 ) を示し、縦軸はテスト試行時の潜時 ( 秒 ) を示している。

【図 2】

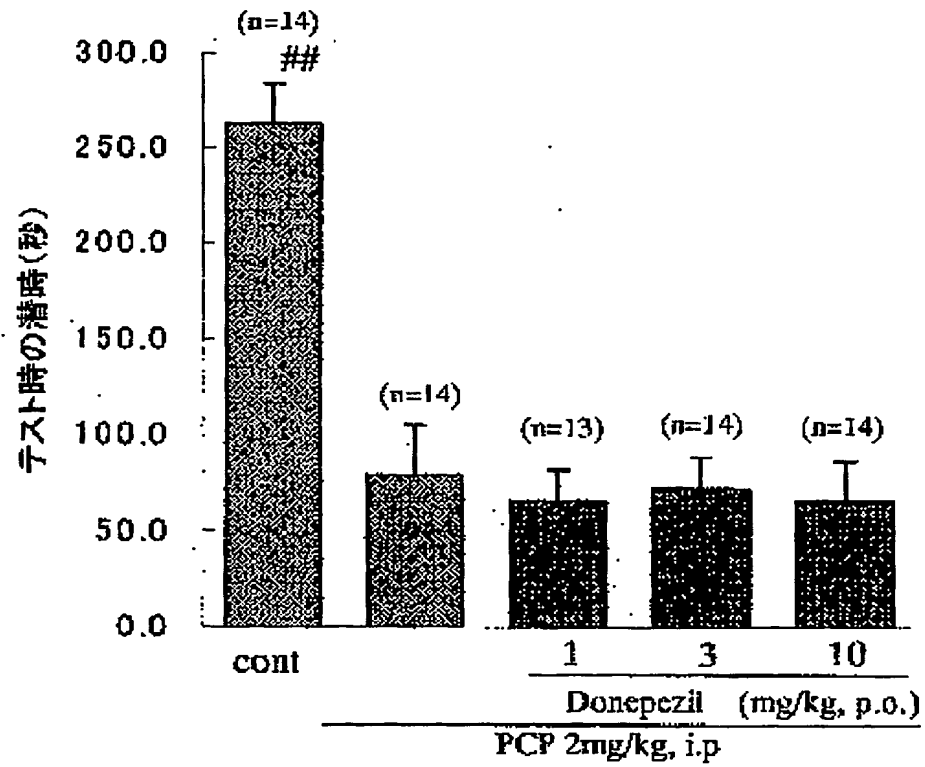
参考図であり、Donepezil の Phencyclidine ( PCP ) 誘発受動性回避反応障害に対する作用を示した図面であり、横軸は薬物投与群 ( 1, 3, 10 mg/kg 投与 ) を示し、縦軸はテスト試行時の潜時 ( 秒 ) を示している。

【書類名】 図面

【図1】



【図 2】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 統合失調症治療のために有用な医薬を提供すること。

【解決手段】 4-アシルアミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフロ[2, 3-b]キノリン誘導体、その光学対掌体、その酸付加塩またはそれらの水和物もしくは溶媒和物を有効成分として含有する、統合失調症治療剤。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-001817
受付番号	50300015191
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成15年 1月 9日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成15年 1月 8日
-------	-------------

次頁無

特願 2003-001817

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000006725]

1. 変更年月日

2001年10月 1日

[変更理由]

住所変更

住 所

大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号

氏 名

三菱ウェルファーマ株式会社



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**